

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА Фолликулярной Жидкости С РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЕЙ?

О.В. Лысенко^{1,2}, Т.А. Рождественская^{1,2}, Е.В. Журавлева³

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²Центр семейного здоровья БИНА

³УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»

Реферат

Введение. Фолликулярная жидкость представляет собой уникальную биологическую среду, в которой яйцеклетка развивается в естественных условиях, и оказывает непосредственное влияние на качество ооцитов. Соотношение в количестве определенных веществ фолликулярной жидкости отражает механизмы дифференцировки фолликулов и помогает понять механизмы их развития. Поэтому исследование биохимического состава фолликулярной жидкости возможно использовать как средство дополнительного исследования качества ооцитов в процессе ЭКО.

Цель: Изучить некоторые показатели биохимического состава фолликулярной жидкости, полученной при трансвагинальной пункции зрелых фолликулов пациенток позднего репродуктивного возраста с гиперандрогенемией и без нее, и определить их возможную взаимосвязь с наступлением беременности при проведении ЭКО.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилась 55 женщин позднего репродуктивного возраста, взятых в программу ЭКО + ИКСИ. Стимуляцию суперовуляции во всех циклах осуществляли с использованием чМГ, ант-ГнРГ. В качестве индуктора овуляции использовали рХГ. Образцы фолликулярной жидкости (ФЖ) для биохимического анализа (мочевина, мочевая кислота, креатинин, общий белок, альбумин, глюкоза, триглицериды, общий холестерин, сывороточное железо, липопротеиды высокой плотности, калий, кальций, натрий, хлориды) получали во время трансвагинальной пункции зрелых фолликулов. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 10.0». Для анализа зависимостей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценку информационной значимости предлагаемых пороговых величин определяли при помощи ROC-анализа. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты: Выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между наличием гиперандрогенемии и концентрациями общего белка и альбумина в ФЖ; статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь при наличии гиперандрогенемии и концентрацией липопротеидов высокой плотности в ФЖ, а также статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между гиперандрогенемией и концентрацией общего холестерина.

У пациенток с гиперандрогенемией в ФЖ статистически значимо снижены концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, ионов кальция; а концентрации общего белка, альбумина, глюкозы – статистически значимо повышены в сравнении с женщинами с другими причинами бесплодия.

Пороговым значением концентрации глюкозы в ФЖ, полученной при пункции зрелых фолликулов у женщин позднего репродуктивного возраста с гиперандрогенемией при проведении ЭКО, для предсказания беременности является 3,7 ммоль/л (чувствительность 84,6%, специфичность – 60,0%).

Выводы: 1. Биохимический состав ФЖ при гиперандрогенемии может косвенно влиять на качество ооцитов при проведении ЭКО у данного контингента пациенток. 2. Пороговым значением концентрации глюкозы в ФЖ, полученной при пункции зрелых фолликулов у женщин с гиперандрогенемией при проведении ЭКО, для предсказания беременности является 3,7 ммоль/л (чувствительность 84,6%, специфичность – 60,0%). 3. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ЭКО, фолликулярная жидкость, биохимический состав, гиперандрогенемия.

IS THERE A CORRELATION BETWEEN THE BIOCHEMICAL COMPOSITION OF THE FOLLICULAR FLUID AND THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH HYPERANDROGENEMIA?

¹⁻²O.V Lysenko, ¹⁻²T.A. Rozhdzestvenskaya, ³E.V. Zhuravleva

¹ Educational Institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

² Family Health Center BINA

³ Health Care Institution "Vitebsk regional clinical maternity hospital"

Abstract

Introduction. Follicular fluid is a unique biological object, in which the oocyte develops in natural conditions. Follicular fluid has a direct impact on the quality of oocytes. The ratio in the number of certain substances of follicular fluid reflects the mechanisms of differentiation of follicles and helps to understand the mechanisms of their development. Therefore, the study of biochemical composition of follicular fluid can be used as a means to further study of the quality of oocytes during in vitro fertilization.

Aim. To investigate some indicators of biochemical composition of follicular fluid obtained by transvaginal puncture of mature follicles of patients of late reproductive age with and without hyperandrogenemia and to determine their possible relationship with the onset of IVF pregnancy.

Materials and Methods. We examined a total of 55 late reproductive age women prone to IVF+ICSI program. Superovulation stimulation in all cycles was carried out using human menopausal gonadotropins, gonadotropin releasing hormone antagonists. As ovulation inductor was used recombinant human chorionic gonadotropin. The samples of follicular fluid (FF) for biochemical analysis (urea, uric acid, creatinine, total protein, albumin, glucose, triglycerides, total cholesterol, serum iron, high density lipoproteins, potassium, calcium, sodium, chlorides) were received during transvaginal puncture of mature follicles.

Statistical data processing was performed using application software package «Statistica 10.0». For dependency analysis was used Spearman rank correlation coefficient. The assessment of the informativity of the proposed thresholds was determined using ROC-analysis. $P < 0,05$ was considered significant.

Results. Identified statistically significant positive correlations between the presence of hyperandrogenemia and concentrations of total protein and albumin in FF; statistically significant negative correlation relationship hyperandrogenemia and the concentration of high-density lipoprotein in FF, as well as a statistically significant negative correlation relationship between hyperandrogenemia and the concentration of total cholesterol were found.

The concentrations of total cholesterol, high-density lipoprotein, calcium ions in FF were statistically significantly reduced; while the concentrations of total protein, albumin, glucose were statistically significantly increased in patients of late reproductive age with hyperandrogenism compared with the women with other causes of infertility.

The threshold glucose concentration in FF obtained by puncture of mature follicles in women with hyperandrogenemia prone to IVF to predict pregnancy is 3,7 mmol/l (sensitivity 84,6%, specificity – 60,0%).

Conclusions. 1. Biochemical composition of FF in hyperandrogenemia can indirectly affect the quality of oocytes during IVF in this contingent of patients. 2. The threshold value of glucose concentration in FF obtained in puncture of mature follicles in women with hyperandrogenemia during IVF for the prediction of pregnancy is 3.7 mmol/l (sensitivity 84.6%, specificity 60.0%). 3. The obtained findings require further study.

Key words: IVF, follicular fluid, biochemical composition, hyperandrogenemia.

ВВЕДЕНИЕ

Получение эмбрионов высокого качества по-прежнему остается серьезной проблемой при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). На сегодняшний день отсутствуют четкие стандарты выбора эмбрионов с высоким имплантационным потенциалом, что создает необходимость увеличения возможных прогностических маркеров успешной имплантации.

Фолликулярная жидкость (ФЖ) представляет собой уникальную биологическую среду, в которой яйцеклетка развивается в естественных условиях, и оказывает непосредственное влияние на качество ооцитов. ФЖ представляет собой сложную смесь белков, метаболитов и ионных соединений, которые от-

ражают стадии развития ооцита и степень созревания фолликула. Метаболические изменения в сыворотке крови могут быть отражены в биохимическом составе в фолликулярной жидкости, что может косвенно влиять на качество ооцитов. Биохимический состав фолликулярной жидкости может быть использован для оценки развития и качества эмбриона в последующем [1].

Показано, что биохимический состав фолликулярной жидкости зависит от размера фолликула [2]. В свою очередь, в преовуляторных фолликулах меньшего размера выявлена большая концентрация холестерина и меньшая – эстрадиола, чем в фолликулах непосредственно перед овуляцией [3].

Есть данные, что в фолликулах, из которых получены ооциты и в последующем произошло рождение

живого ребенка, происходит увеличение биосинтеза эстрогенов и их предшественников. Авторы полагают, что определение стероидного профиля в фолликулярной жидкости, полученной во время извлечения ооцитов может служить маркером для отбора лучших эмбрионов для переноса [4].

Интересен факт, что уровень свободного холестерина в фолликулярной жидкости достоверно снижен, а соотношение прогестерон/холестерин значительно повышено в фолликулах, содержащих зрелые ооциты, по сравнению с фолликулами, из которых не было получено яйцеклеток. В свою очередь, наличие оплодотворения и качество эмбрионов не коррелируют с концентрацией стероидов в фолликулярной жидкости [5].

Липопротеиды высокой плотности и их компоненты в фолликулярной жидкости могут играть защитную роль для ооцитов человека и последующего раннего эмбрионального развития [6, 7]. Концентрация липопротеидов высокой плотности в фолликулярной жидкости у женщин, проходящих ЭКО, зависит от возраста, индекса массы тела, расы, курения и причины бесплодия [8]. С другой стороны, большинство продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность ферментов в фолликулярной жидкости не связаны с качеством эмбрионов [9].

Также ранее было показано, что измененный состав ФЖ связан со снижением репродуктивного потенциала. Поэтому вполне разумно предположить, что некоторые биохимические характеристики ФЖ отражают качество ооцитов. Морфологические критерии не всегда позволяют получать качественно зрелые ооциты. ФЖ содержит различные ауто- и паракринные факторы, ответственные за регулирование созревания фолликулов, рост ооцитов и овуляцию. Забор фолликулярной жидкости во время пункции фолликулов с исследованием биохимических параметров может помочь в прогнозировании качества жизни ооцитов. Значения отдельных цитокинов, хемокинов, факторов роста и гормонов в фолликулярной жидкости во время пункции фолликулов могут являться предикторами успешного наступления беременности в циклах ЭКО. Биохимические компоненты, содержащиеся в фолликулярной жидкости, являются важными компонентами, участвующими в синтезе стероидных гормонов, клеточных элементов зрелого ооцита. Биологически активные соединения, содержащиеся в ФЖ составляют микросреду, способствующую успешному развитию качественного ооцита. Эти вещества формируют метаболическую активность клеток яичников и в дальнейшем отражают физиологическое состояние фолликулов. Кроме того, соотношение в количестве определенных веществ фолликулярной жидкости отражает механизмы дифференцировки фолликулов и помогает понять механизмы их развития.

Поэтому исследование биохимического состава фолликулярной жидкости возможно использовать как средство дополнительного исследования качества ооцитов в процессе ЭКО.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить некоторые показатели биохимического состава фолликулярной жидкости, полученной при трансвагинальной пункции зрелых фолликулов пациенток позднего репродуктивного возраста с гиперандрогемией и без нее, и определить их возможную взаимосвязь с наступлением беременности при проведении ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась 55 женщин позднего репродуктивного возраста, взятых в программу ЭКО+ИКСИ.

Для установления причины бесплодия пациенткам проводили стандартное клинико-лабораторное обследование согласно законодательству Республики Беларусь.

Гормональный статус оценивался путем определения в сыворотке крови:

- фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, прогестерона (согласно фазам цикла), пролактина, свободного тестостерона, кортизола, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе иммунофлюоресцентным методом (наборы реагентов mini Vidas, Biomerieux, Франция);
- дегидроэпиандростерона сульфата, 17-ОН-прогестерона (согласно фазам цикла) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наборы реагентов ДГАС-ИФА; 17-прогестерон-ИФА, Хема, Российская Федерация);
- антимюллерова гормона методом ИФА (набор реагентов Anxlabs, Ultra-SensitiveAMH/Elisa, Германия).

Под гиперандрогемией понимали увеличение концентрации в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона более 2,4 нмоль/л в фолликулярную фазу и более 8,7 нмоль/л в лютеиновую фазу; дегидроэпиандростерона сульфата – более 3,79 мкг/мл; свободного тестостерона – более 0,9 нг/л (согласно референтным значениям используемых наборов).

Стимуляцию суперовуляции во всех циклах осуществляли с использованием чМГ (Менопур), ант-ГнРГ (Цетротид). В качестве индуктора овуляции использовали рХГ (Овирель).

Образцы фолликулярной жидкости (ФЖ) для исследования получали во время трансвагинальной пункции зрелых фолликулов. Далее образцы помещали в стерильные пластиковые пробирки и использовали для биохимического анализа (мочевина, мочевая кислота (МК), креатинин, общий белок (ОБ), альбумин, глюкоза, триглицериды, общий холестерин (ХС), сывороточное железо, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), калий, кальций, натрий, хлориды).

Критериями включения в исследование были: абсолютный трубный фактор бесплодия (отсутствие обеих маточных труб); отсутствие мужского фактора бесплодия; поздний репродуктивный возраст (35-45 лет); нормальные размеры матки при трансвагинальном сканировании; отсутствие сопутствующей очаговой па-

тологии миометрия; отсутствие объемных образований яичников, визуализирующихся при трансвагинальном сканировании в 2D режиме (кисты, кистомы).

Критериями исключения из исследования были: наличие острых или обострения хронических воспалительных заболеваний гениталий; наличие онкозаболеваний любой локализации; наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 10.0», адаптированного для медико-биологических исследований. Пациентки, включенные в настоящее исследование, представляют собой выборочную совокупность из генеральной совокупности. Репрезентативность выборки обеспечивали расчетом ее объема при показателях ошибки I рода не более 5% ($p=0,05$) и мощности метода не менее 0,80 (β не менее 20%) при планировании исследования [10, с. 65-67; 11, с. 89]. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики, если распределение носило нормальный характер, данные приводили в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение [10, с. 36; 12 с. 192; 13, с. 84]. В случаях распределения, отличного от нормального, результаты исследования представляли в виде $Me (25; 75)$, где Me – медиана, (25; 75) – верхний и нижний квартили [10, с. 37; 12, с. 207; 13, с. 84]. При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)) [14, с. 327].

Для анализа взаимосвязей между количественными и распределенными дихотомически качественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена [10, с. 89-99; 13, с.185; 15, с. 202]. Корреляционную связь считали сильной или тесной при коэффициенте корреляции $r > 0,70$; средней – при $0,50 < r < 0,69$; умеренной – при $0,30 < r < 0,49$; слабой – при $0,20 < r < 0,29$; очень слабой – при $r < 0,19$ [13, с.182].

Оценку информационной значимости предлагаемых пороговых величин определяли при помощи ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с построением характеристических кривых зависимости ложноположительных и истинно положительных результатов значений величины и измерением площади под кривыми [10, с. 147-148; 15, с. 347-352]. Оптимальной точкой отсечения принимали то значение шкалы, которое обеспечит максимум чувствительности и специфичности,

и с наибольшей точностью будет прогнозировать положительные или отрицательные результаты и выдавать наименьшее количество ложноположительных и ложноотрицательных ошибок. Для определения прогностической силы предлагаемого метода вычисляли показатель площади AUC (Area Under Curve) под кривой при помощи метода трапеций. При интервале AUC 0,9-1,0 качество модели считали отличным, при 0,8-0,9 – очень хорошим, при 0,7-0,8 – хорошим, при 0,6-0,7 – средним, при 0,5-0,6 – неудовлетворительным. Расчет обозначенных параметров и построение характеристических кривых выполнялось при помощи надстройки для математико-статистического анализа данных AtteStat 12.5 (2011) к пакету программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил 36,0 (35,0; 39,0) лет.

Возраст менархе составил $12,1 \pm 1,2$ лет; продолжительность менструаций – $4,5 \pm 0,9$ дней; продолжительность менструального цикла – $28,6 \pm 1,5$ дней; умеренная менструальная кровопотеря – у 52 женщин (94,5%); безболезненные менструации наблюдались у 49 пациентки (89,1%).

Длительность бесплодия в группе составила 7,0 (2,0; 11,0) лет.

У всех пациенток, включенных в исследование, причиной обращения в центр для проведения процедуры ЭКО был абсолютный трубный фактор (удаление обеих маточных труб в связи с трубной беременностью или гидросальпиксами в анамнезе).

Далее, после анализа гормонального статуса, пациентки разделены дихотомически на 2 группы: с наличием гиперандрогении (30 человек) и без гиперандрогении (25 человек).

У пациенток 1 группы было выявлено увеличение концентрации в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона как в фолликулярную фазу цикла (2-5 день), так и в лютеиновую (20-23 день), а также дегидроэпиандростерона сульфата. Концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови у всех женщин этой группы находилась в пределах референтных значений. Других отклонений гормонального статуса у пациенток этой группы найдено не было.

У пациенток 2 группы все гормональные показатели находились в пределах референтной нормы.

Чтобы выявить возможную взаимосвязь между наличием гиперандрогении и биохимическими показателями в ФЖ, нами произведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*таблица 1*). При рас-

Таблица 1. Корреляционные взаимосвязи между ведущим фактором бесплодия и биохимическими показателями в фолликулярной жидкости обследованных женщин, r_s (P)

Исследуемая пара	Обследованные женщины, n=55
Гиперандрогения – Концентрация общего холестерина в фолликулярной жидкости	-0,5 (<0,05)
Гиперандрогения – Концентрация липопротеидов высокой плотности в фолликулярной жидкости	-0,4 (<0,05)
Гиперандрогения – Концентрация общего белка в фолликулярной жидкости	0,4 (<0,05)
Гиперандрогения – Концентрация альбумина в фолликулярной жидкости	0,4 (<0,05)

чете корреляционных взаимосвязей пациентки делились на группы путем дихотомического распределения в зависимости от наличия гиперандрогенемии (1) или ее отсутствия (0).

Так, нами выявлены умеренные статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между наличием гиперандрогенемии и концентрациями общего белка и альбумина в ФЖ; умеренная статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между наличием гиперандрогенемии и концентрацией липопротеидов высокой плотности в ФЖ, а также средняя статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между гиперандрогенемией и концентрацией общего холестерина.

Учитывая, что нами найдены корреляционные взаимосвязи с биохимическими показателями в ФЖ только при наличии гиперандрогенемии, для сравнения искомым показателям все пациентки также разделены нами на 2 группы: с наличием гиперандрогенемии (1 группа) и без гиперандрогенемии (2 группа).

В таблице 2 приведены концентрации некоторых биохимических показателей в фолликулярной жидкости обследованных женщин.

Как видно из таблицы 2, у пациенток с гиперандрогенемией в ФЖ статистически значимо снижены концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, ионов кальция; а концентрации общего белка, альбумина, глюкозы – статистически значимо повышены в сравнении с женщинами с другими причинами бесплодия.

Мы также попытались найти возможные взаимосвязи между наступлением беременности и биохимическими показателями в ФЖ. Найдена средняя статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между фактом беременности и концентрацией глюкозы в ФЖ.

Полученные данные позволили нам произвести ROC-анализ зависимости повышения концентрации глюкозы в ФЖ зрелого фолликула, как фактора чувствительности, от вероятности наступления беременности в протоколе ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста (фактор специфичности). В качестве положительного результата (правильно предсказанного диа-

гноза беременности) подтвержденная по данным УЗИ беременность.

На рисунке 1 приведена ROC-кривая в предсказании беременности исходя из значений концентрации глюкозы в ФЖ, полученной во время пункции фолликулов пациенток позднего репродуктивного возраста.

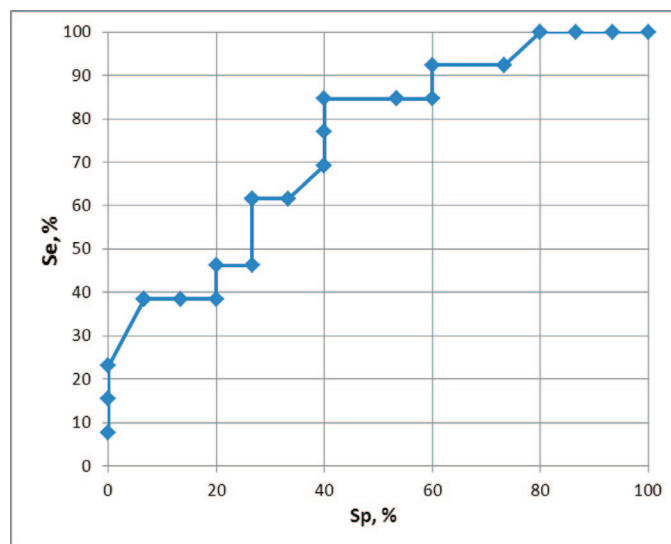


Рисунок 1. ROC-кривая в предсказании наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста по значению глюкозы в фолликулярной жидкости

Значение концентрации глюкозы в ФЖ, обеспечивающее максимальную чувствительность и специфичность теста, равно 3,7 ммоль/л. В этой точке чувствительность равна 84,6%, что означает вероятность правильного прогноза в 84,6% случаев. Специфичность в данной точке составляет 60,0%, что указывает на вероятность получения ложного прогноза в 40,0% случаев (т.е. у данной группы женщин, несмотря на отсутствие беременности, концентрация глюкозы в ФЖ будет $\geq 3,7$ ммоль/л. Площадь под кривой (AUC) составляет 0,75 ($p < 0,05$), что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели.

Таблица 2. Концентрации биохимических показателей в фолликулярной жидкости обследованных женщин, Ме (25; 75)

Показатель	1 группа, n=30	2 группа, n=25	P
Мочевина, ммоль/л	2,75 (1,60; 3,26)	3,40 (2,70; 4,00)	>0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	292,00 (266,00; 308,00)	294,00 (255,00; 321,00)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	66,00 (61,00; 68,00)	71,00 (66,00; 78,00)	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	0,17 (0,10; 0,30)	0,53 (0,30; 0,65)	<0,05
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,18 (0,17; 0,24)	0,43 (0,24; 0,56)	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,63 (0,60; 0,67)	0,69 (0,61; 0,79)	>0,05
Общий белок, г/л	58,50 (56,00; 65,00)	51,00 (48,00; 53,00)	<0,05
Альбумин, г/л	43,00 (35,00; 50,00)	31,00 (28,80; 34,00)	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,25 (3,60; 4,60)	3,50 (3,10; 3,90)	<0,05
Сывороточное, мкмоль/л	19,95 (18,91; 20,83)	21,24 (19,22; 22,75)	>0,05
Кальций, ммоль/л	1,98 (1,79; 2,06)	2,15 (2,04; 2,24)	<0,05
Натрий, ммоль/л	143,15 (141,50; 145,10)	143,00 (141,30; 147,40)	>0,05
Калий, ммоль/л	4,20 (4,05; 4,32)	4,22 (4,08; 4,58)	>0,05
Хлор, ммоль/л	113,45 (111,70; 117,60)	115,00 (113,00; 119,20)	>0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

У всех женщин 1 группы нами выявлены клинические биохимические признаки гиперандрогении, что, на наш взгляд, согласуется с полученными данными относительно концентрации общего холестерина и липопротеидов высокой плотности в ФЖ. В связи с тем, что процесс биосинтеза ХС является сложным и многоступенчатым процессом, определение его в ФЖ может служить важным маркером, указывающим на нарушение синтеза стероидных гормонов, способствующих полноценному созреванию ооцита. Уровень содержания глюкозы в ФЖ, надо полагать, указывает на нарушение в механизме образования общего ХС посредством недостаточной утилизации глюкозы, о чем свидетельствует ее повышенное содержание в ФЖ при гиперандрогении. Как известно, глюкоза, являясь субстратом для получения энергии в виде АТФ в цикле Кребса, также участвует в жировом обмене. Субстрат для синтеза ХС – ацетил-КоА, который получается в результате окислительного декарбоксилирования пирувата, NADPH, АТФ (ключевые элементы, необходимые для синтеза ХС). Недостаток ХС, как важного предшественника образования стероидных гормонов, может указывать на некую «неполноценность» ооцита, полученного при проведении ЭКО, и оказывать существенное влияние на процесс оплодотворения. Значительное снижение холестерина в крови и, как следствие, в ФЖ, приводит к нарушению в системе синтеза не только стероидных гормонов, но и формирования клеточных мембран. Поскольку жирные кислоты, фосфолипиды, холестерин являются одними из основных компонентов липидного обмена, нарушение данных процессов приводит к нарушению созревания ооцитов и влияет на частоту оплодотворения и вероятность успеха ЭКО. Содержание белка и, в частности, альбумина в ФЖ играет важную роль в защите от окислительного повреждения ооцитов и прежде всего связано с протеолитической активностью ферментов, поддерживающих определенную ферментативную емкость фолликулярной жидкости. Протеолитические ферменты являются необходимым участником реакций превращения неактивных предшественников факторов роста в биологически активные вещества. Гиперандрогения имеет мультифакторное происхождение, в большей степени связанное с нарушением функции яичников при существенном участии надпочечника, и в меньшей степени жировой ткани. Повышенная концентрация андрогенов связана либо с прямым увеличением их синтеза яичниками либо с ингибированием синтеза секс-стероид связывающего глобулина в печени. Механизм действия тестостерона в ФЖ может быть связан с колебаниями кальция и, как следствие, ингибирования созревания яйцеклетки, что влияет на метафазу-II при мейозе. Учитывая сложность многочисленных биохимических процессов, участвующих в развитии ооцитов, сложно прогнозировать результат экстракорпорального оплодотворения. Однако, возможность определения прогностической значимости биохимических параметров ФЖ, возможно, может увеличить результативность программ ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Биохимический состав ФЖ при гиперандрогении может косвенно влиять на качество ооцитов при проведении ЭКО у данного контингента пациенток.
2. Пороговым значением концентрации глюкозы в ФЖ, полученной при пункции зрелых фолликулов у женщин с гиперандрогенией при проведении ЭКО, для предсказания беременности является 3,7 ммоль/л (чувствительность 84,6%, специфичность – 60,0%).
3. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen F., Spiessens C., D'Hooghe T. et al. Follicular fluid biomarkers for human in vitro fertilization outcome: Proteome Sci. 2016; 14:17.
2. Leroy J.L., Vanholder T., Delanghe J.R. Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. Anim. Reprod. Sci. 2004; 80(3-4):201-211.
3. Cigliano L., Spagnuolo M.S., Dale B. Estradiol esterification in the human preovulatory follicle, Steroids. 2001; 66(12):889-896.
4. Kushnir M.M., Naessén T., Wanggren K. Exploratory study of the association of steroid profiles in stimulated ovarian follicular fluid with outcomes of IVF treatment. Steroid Biochem Mol Biol. 2016; 162: 126-33. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.015.
5. Bokal E.V., Tacer K.F., Vrbnjak M. et al. Follicular sterol composition in gonadotrophin stimulated women with polycystic ovarian syndrome. Mol Cell Endocrinol. 2006; 249(1-2):92-8.
6. Browne R.W., Shelly W.B., Bloom M.S. et al. Distributions of high-density lipoprotein particle components in human follicular fluid and sera and their associations with embryo morphology parameters during IVF. Hum Reprod. 2008; 23(8):1884-94. doi: 10.1093/humrep/den183
7. Browne R.W., Bloom M.S., Shelly W.B. et al. Follicular fluid high density lipoprotein-associated micronutrient levels are associated with embryo fragmentation during. J Assist Reprod Genet. 2009; 26(11-12):557-60. doi: 10.1007/s10815-009-9367-x.
8. Bloom M.S., Kim K., Fujimoto V.Y., Browne R.W. Variability in the components of high-density lipoprotein particles measured in human ovarian follicular fluid: a cross-sectional analysis Fertil Steril. 2014; 101(5):1431-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.028.
9. Fujimoto V.Y., Bloom M.S., Huddleston H.G. et al. Correlations of follicular fluid oxidative stress biomarkers and enzyme activities with embryo morphology parameters during in vitro fertilization. Fertil Steril. 2011 Dec; 96(6):1357-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.032.
10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011.
11. Халафин А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. – М.: Издательство Бином, 2010.
12. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: «Издательство ФОЛИАНТ», 2003.

13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2006.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998.
15. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.